

## ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АСПИРИНА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ПРОФИЛАКТИКЕ ПОРАЖЕНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

КОЗЛОВСКИЙ В.И., СЕРОУХОВА О.П., АКУЛЕНКО А.В.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»*

**Резюме.** Наблюдающееся при артериальной гипертензии повышение агрегационной способности тромбоцитов требует назначения антиагрегантов, в частности аспирина. Однако вопрос о целесообразности назначения аспирина у таких пациентов в течение ряда лет оставался спорным. Проанализированы современные литературные данные по этому поводу. Показано, что дополнительное к гипотензивной терапии назначение аспирина больным АГ в раннем посткризовом периоде позволяет в ряде случаев снизить показатели агрегации ЛТС. Однако более чем в половине случаев аспирин оказывается неэффективным.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, аспирин.

**Abstract.** Increase aggregation ability platelets, observed at an arterial hypertension, demands appointment antiplatelet drugs, in particular aspirin. However the question on expediency of appointment of aspirin remained disputable in such patients for a number of years. Modern literary data on the given question are analysed. It is shown, that additional appointment of aspirin to hypotensive therapies in patient with arterial hypertension in early period after crisis allows to lower indicators of aggregation of leukocytes and platelets in some cases. However more than in a half of cases aspirin appears inefficient.

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 212022, г. Витебск, ул. Правды, 58-3-16, тел. 34-32-07. – Козловский В.И.

В настоящее время артериальная гипертензия (АГ) является одной из наиболее серьезных проблем здравоохранения во всем мире [1, 2]. Высокая медико-социальная значимость этого заболевания связана с осложняющими его течение мозговыми инсультами, инфарктами миокарда, застойной сердечной недостаточностью, являющимися, по сути, основными причинами нетрудоспособности, инвалидизации, смертности от ССЗ [3, 4], доля которых в структуре общей смертности составляет 20-50%.

Несмотря на достигнутые в последние годы успехи в профилактике и лечении артериальной гипертензии оптимизация терапии данного заболевания остается одной из наиболее актуальных проблем современной кардиологии. Важнейшими критериями эффективности лечения считается предупреждение или способствование обратному развитию поражений органов-мишеней (в первую очередь сердца, почек и головного мозга), со снижением, в итоге, повышенного риска развития сердечно-сосудистых осложнений и, по возможности, увеличением продолжительности жизни больного. [5].

Коррекция патологических изменений на уровне микроциркуляторного русла, по мнению ряда авторов, является основой защитного воздействия на органы-мишени [6], а, соответственно, является одним из важных направлений лечебных мероприятий у больных артериальной гипертензией.

Разработка новых терапевтических подходов, реализация которых позволит снизить частоту осложнений, общую смертность, затраты на временную и стойкую утраты трудоспособности является весьма актуальной.

Актуальность применения аспирина у больных АГ

В течение последних лет установлена ключевая роль тромбоцитов в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ и по существу сформировалось новое направление фармакологической коррекции повышенной агрегационной способности тромбоцитов, основанное на регуляции многогранных свойств тромбоцитов. При этом основной целью этого вмешательства является прекращение тромбообразования на стадии формирования тромбоцитарных агрегатов. Однако, несмотря на наличие широкого арсенала средств антитромбоцитарного действия, эффективность антиагрегантов и их использование в клинической практике зачастую сталкивается с рядом проблем. Нерешенными и спорными остаются вопросы определения истинно лечебного либо профилактического действия тех или иных антиагрегантов, неоднозначны результаты, свидетельствующие об эффективности их различных доз (в частности, аспирина, дипиридамола), практически отсутствуют данные по исследованию индивидуальной чувствительности и частоте встречаемости резистентности к ним у отдельных больных [7].

Артериальная гипертензия, как и сахарный диабет, ухудшает прогноз у больных атеротромбозом и, соответственно, способствует увеличению коэффициента польза/риск антитромботической терапии [8].

В настоящее время АСК остается наиболее доступным и широко распространенным антиагрегантным препаратом для вторичной и первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.

Решение о назначении АСК пациентам с артериальной гипертензией (АГ) должно основываться на оценке суммарного сердечно-сосудистого риска и/или поражения органов-мишеней.

Представление о пользе и рисках назначения низких доз АСК при АГ основываются на результатах рандомизированных клинических исследований, одним из самых информативных среди которых остается исследование HOT

(Hypertension Optimal Treatment Trial) [9]. Эффективность аспирина в низкой дозе у 18790 больных артериальной гипертензией изучалась в данном исследовании. Одна из задач исследования заключалась в оценке влияния ежедневного приема 75 мг АСК по сравнению с плацебо на течение АГ у пациентов с различными целевыми уровнями диастолического артериального давления (АД): 90,85 и 80 мм рт.ст. АСК значительно уменьшал риск серьезных сердечно-сосудистых событий на 15% и ИМ на 36% при отсутствии изменения частоты инсульта и внутричерепных кровоизлияний, но с возрастанием частоты других серьезных кровотечений на 65%. При ретроспективном анализе результатов исследования HOT были выделены группы больных артериальной гипертензией, у которых абсолютная польза аспирина превышает возможный риск. У больных с сывороточным уровнем креатинина более 115 мкмоль/л (1,3 мг/дл) было выявлено более значительное снижение частоты сердечно-сосудистых исходов и инфаркта миокарда (на 13 и 7 на 1000 человеко-лет), в то время как риск кровотечений существенно не увеличился. Коэффициент польза/риск оказался также положительным у больных с более высоким исходным общим сердечно-сосудистым риском и более значительным повышением систолического и диастолического АД (снижение риска сердечно-сосудистых исходов на 3,1-3,3 на 1000 человеко-лет; 1,0-1,4 кровотечения на 1000 человеко-лет), в то время как у пациентов с более низким риском нежелательные эффекты аспирина нивелировали прогностическую выгоду лечения [8], [10]. Таким образом, польза профилактического назначения АСК выявляется только при высоком исходном сердечно-сосудистом риске (риск сердечно-сосудистых заболеваний в течение 10 лет – 15-20% по Фрамингемской шкале). Применительно к пациентам с АГ – это больные с умеренным повышением уровня креатинина, старше 50 лет, с высоким или очень высоким суммарным сердечнососудистым риском или высокими исходными цифрами АД.

В руководстве Европейского общества по гипертензии и Европейского общества кардиологов 2007 г. [11] приведены следующие рекомендации по применению антитромбоцитарных средств у больных артериальной гипертензией:

- При отсутствии повышенного риска кровотечений больным артериальной гипертензией, перенесшим сердечно-сосудистые осложнения, следует назначать антитромбоцитарные агенты, прежде всего аспирин в низкой дозе.
- При отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний аспирин в низкой дозе показан больным артериальной гипертензией в возрасте старше 50 лет, при наличии умеренного повышения сывороточного креатинина или высокого сердечно-сосудистого риска. Во всех этих случаях польза лечения превосходила риск (снижение частоты инфаркта миокарда превышало риск кровотечений).
- Чтобы свести к минимуму риск геморрагического инсульта, антитромбоцитарную терапию следует начинать после достижения контроля АД.

Следует помнить, что для уменьшения риска геморрагического инсульта АСК должна назначаться только после достижения адекватного контроля АД.

Т.о., целесообразность длительного профилактического применения аспирина в дозе 75-100 мг/сут не вызывает сомнения у пациентов группы высокого риска, у которых ежегодная частота неблагоприятных исходов достигает 4-8%.

По данным мета-анализа 287 исследований, применение аспирина и других антитромботических средств с целью вторичной профилактики приводит к снижению суммарного риска сердечно-сосудистых осложнений (нефатальный инфаркт миокарда и инсульт и смерть от сосудистых причин) примерно на 25%, в том числе инфаркта миокарда на 34%, нефатального инсульта на 25% и сосудистой смерти примерно на 15% [12]. Профилактически эффект аспирина был статистически значимым во всех группах больных высокого риска, в том числе с острым и перенесенным инфарктом миокарда, острым инсультом и нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе [13]. Применение аспирина позволяло избежать развития, по крайней мере, 10-20 фатальных и нефатальных сосудистых исходов на каждые 1000 пациентов, продолжавших лечение в течение 1 года [8].

При мета-анализе 142 клинических исследований, в которых изучалась эффективность вторичной профилактики у 100000 пациентов, страдавших и не страдавших артериальной гипертензией, антитромбоцитарная терапия по сравнению плацебо привела к достоверному снижению общей смертности, а также риска нефатального инфаркта миокарда и инсульта и суммарного риска основных сердечно-сосудистых осложнений. В подгруппе больных с АГ (29 исследований;  $n=10600$ ) применение антитромбоцитарных препаратов сопровождалось еще более выраженным снижением риска основных сердечно-сосудистых исходов (примерно в 1,5 раза) [14, 8].

Таким образом, наличие АГ является дополнительным доводом в пользу назначения аспирина с целью длительной вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

К вопросу о взаимодействии иАПФ и аспирина

В предшествующие годы высказывалось мнение о возможном негативном взаимодействии ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) с аспирином. Основанием для такого предположения являлись данные о разнонаправленном влиянии указанных средств на синтез простагландинов.

В целом ряде исследований было показано, что применение аспирина, индометацина и других нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) снижает антигипертензивное действие иАПФ, уменьшает их положительное влияние на гемодинамику и ухудшает прогноз заболевания и жизни. Роль негативных механизмов взаимодействия иАПФ и НПВС до настоящего времени остается неизвестной.

Наиболее убедительные доказательства отрицательного взаимодействия иАПФ и аспирина были получены в ретроспективном анализе результатов исследования HOPE [15]. Оказалось, что общая частота случаев смерти от

сердечно-сосудистых причин, нефатальных инфарктов миокарда (ИМ) и инсультов снизилась под влиянием рамиприла на 40% у больных, не получавших аспирин, и лишь на 15% у больных, получавших его. Это доказывает, что протективная эффективность иАПФ рамиприла заметно ослабевает при его совместном применении с аспирином. В данном исследовании не учитывались дозы аспирина, поэтому оставалось неясным, какие дозы аспирина могут вести к столь неблагоприятным последствиям [16].

В некоторых отдельных исследованиях показано (D. Hall, 1992), что назначение аспирина в дозе 350 мг ослабляет большую часть благоприятных гемодинамических эффектов эналаприла (10 мг в сутки) у больных с тяжелой ХСН (снижение среднего системного АД и общее периферическое сопротивление, повышение сердечного выброса) [17].

По сводным данным пяти рандомизированных исследований у больных ХСН или систолической дисфункцией левого желудочка, не получавших аспирин, иАПФ снижал риск смерти на 25%, а у больных, получавших аспирин лишь на 15% [16, 17].

По данным отдельных крупных исследований, даже самые малые дозы аспирина нарушают синтез простагличина, могут негативно влиять на эффекты иАПФ (CONSENSUS II), ослаблять вазодилатирующее действие мочегонных препаратов, существенно ослаблять гемодинамическое действие БАБ (МОСНА) и эффекты альдактона [16], [18].

Савенков М.П. и соавт. (2001) предполагают, что НПВС и пролекарственные формы иАПФ, в частности эналаприла малеат, могут конкурировать в процессе печеночного метаболизма (оба препарата проходят стадию гидролиза под действием неспецифических эстераз, активность которых не зависит от возраста, пола и не может быть увеличена приемом повторных доз препарата) [19].

Высказывалось предположение о том, что аспирин может ухудшить эффект ингибиторов АПФ после инфаркта миокарда, однако эта гипотеза не подтвердилась при мета-анализе соответствующих клинических исследований [20].

Нежелательного взаимодействия между аспирином и ингибиторами АПФ у больных АГ в более поздних исследованиях также не выявлено [21, 22]. Доказано, что в отличие от других нестероидных противовоспалительных препаратов, аспирин в низкой дозе не снижает эффективность антигипертензивной терапии [22].

В крупном метаанализе шести рандомизированных исследований [20] включавшем данные о более чем 98 тыс. больных, убедительно показано, что применение аспирина в малых дозах достоверно не влияет на основные эффекты иАПФ.

Поэтому в настоящее время считают, что нет оснований не рекомендовать сочетанный прием ингибиторов АПФ и аспирина всем больным из группы высокого риска [23].

Использование аспирина в коррекции расстройств агрегации лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии у больных АГ

Нами исследована эффективность аспирина (75-125 мг) в коррекции расстройств агрегации лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии у больных АГ в раннем посткризовом периоде.

Обследовано 270 больных АГ II-III степени, поступивших в кардиологическое отделение Центральной городской клинической больницы города Витебска в связи с гипертоническим кризом. Диагноз АГ устанавливался на основании клинического обследования и исключения симптоматических артериальных гипертензий.

После купирования гипертонического криза больные были разбиты на 2 группы: первую, в которой пациенты, получавшие гипотензивную терапию (n=138) и вторую (n=132), в которой проводилась гипотензивная терапия в сочетании с аспирином. Аспирин принимался в дозе 75-125 мг на ночь.

В зависимости от применяемых комбинаций гипотензивных препаратов в каждой группе было выделено по 5 подгрупп (таблица 1). Группы были сопоставимы по возрасту и полу. Гипотензивные препараты использовали в следующих дозах: эналаприл 10-40 мг/сут, метопролол 50-100 мг/сут, гипотиазид 25-50 мг/сут, амлодипин 5-10 мг/сут.

Исследование адреналин-активированной агрегации лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии проводили по методу Born (1962) [24] в 1-е сутки поступления больного в стационар (на фоне повышенного артериального давления) и через 7-8 дней на фоне стабильного снижения артериального давления. Изменения показателей агрегации лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии регистрировали в том случае, если они превышали 15% исходного уровня. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью электронных таблиц Microsoft Excel XP, пакета программ «Statistica 6.0». Использовались описательные статистики, непараметрические методы анализа.

Степень агрегации лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии у больных АГ первой группы (пациенты, получавшие гипотензивную терапию (n=140)) на фоне повышенного АД (в первые сутки поступления в стационар) в среднем по группе составила –  $23,9 \pm 14,5\%$ ; скорость агрегации –  $13,2 \pm 10,0\%/мин$ . При повторном исследовании на фоне стабильного снижения АД (7-8 сутки лечения) в данной группе показатели степени и скорости агрегации лейкоцитарно – тромбоцитарной суспензии достоверно не изменились и составили соответственно  $27,1 \pm 18,3\%$  и  $12,0 \pm 7,1\%/мин$ . В группе пациентов, получавших в дополнение к гипотензивной терапии аспирин выявлено достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение показателей агрегации ЛТС.

Изменения показателей степени и скорости агрегации лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии в подгруппах больных в зависимости от применяемых гипотензивных препаратов и их комбинаций приведены в таблице 1.

Таблица 1

**Частота улучшений показателей агрегации лейкоцитарно -  
тромбоцитарной суспензии  
в подгруппах у больных артериальной гипертензией к концу  
стационарного лечения**

Препараты	Количество больных (n)	Степень агрегации ЛТС (%)	Скорость агрегации ЛТС (%/мин)
Метопролол+гипотиазид	19	-	+
Эналаприл+гипотиазид	28	+	-
Метопролол+эналаприл+гипотиазид	41	+	++
Эналаприл+амлодипин+гипотиазид	22	++	++
Метопролол+амлодипин+эналаприл+гипотиазид	28	+++	+++
Метопролол+гипотиазид+аспирин	12	++	++
Эналаприл+гипотиазид+аспирин	36	++	+++
Метопролол+эналаприл+гипотиазид +аспирин	41	++	++
Эналаприл+амлодипин+гипотиазид+аспирин	16	+++	+++
Метопролол+амлодипин+эналаприл+гипотиазид+ аспирин	27	++	++

Примечание: «+++» – более чем у 50% больных отмечается улучшение данного показателя, «++»– 30-50% больных с улучшением, «+»– 20-30%, «-»– менее чем у 20%.

В первой группе пациентов (n=140), получавших гипотензивные препараты в составе комбинированной терапии, наибольший процент больных с улучшением (снижением) показателей степени (53%) и скорости (53%) агрегации лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии наблюдался в подгруппе пациентов, которые принимали 4 гипотензивные препарата (метопролол + амлодипин + эналаприл +гипотиазид). Несколько меньший процент больных с улучшением показателей агрегации лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии отмечен в подгруппах пациентов, принимавших эналаприл в сочетании с амлодипином и гипотиазидом (степень и скорость агрегации ЛТС снизились у 44% больных). Наименьшее количество больных с улучшением агрегационных характеристик крови на фоне проводимой терапии отмечено в тех подгруппах пациентов, где гипотензивная терапия проводилась двумя гипотензивными препаратами (метопрололом или эналаприлом в сочетании гипотиазидом).

Во второй группе пациентов с АГ (n=138), получавших гипотензивную терапию в сочетании с аспирином, наибольший процент больных с улучшением (снижением) показателей степени (63%) и скорости (55%) агрегации лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии в данной группе наблюдался в подгруппе пациентов, получавших эналаприл в сочетании с амлодипином, гипотиазидом и аспирином.

### **Заключение**

Комбинированная гипотензивная терапия, включающая 3 и более гипотензивных препарата оказывает наибольшее положительное влияние на состояние агрегации ЛТС у больных артериальной гипертензией.

Дополнительное к гипотензивной терапии назначение аспирина больным АГ в раннем посткризовом периоде позволяет в ряде случаев снизить показатели агрегации ЛТС. Особенно выражен данный эффект в подгруппах пациентов, получавших два гипотензивных препарата (метопролол или эналаприл в сочетании с гипотиазидом). Тем не менее, более чем в половине случаев аспирин оказывается неэффективным. В этой связи представляется актуальной разработка новых подходов к коррекции агрегационных свойств крови у больных АГ, в т.ч. с решением вопроса о преодолении низкой эффективности аспирина у таких пациентов.

### Литература

1. Ольбинская, Л. И. Рациональная фармакотерапия артериальных гипертензий / Л. И. Ольбинская, Т. Б. Андрущишина // Русский мед. журн. – 2004. – № 9. – С. 9-12.
2. Теплова, Н. В. Клиническая эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в лечении артериальной гипертензии / Н. В. Теплова // Русский мед. журн. – 2004. – Т. 9, № 12. – С. 13-19.
3. Барт, Б. Я. Медикаментозная терапия артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста: Результаты многоцентрового клинического исследования и практическая реализация их использования в поликлинических условиях / Б. Я. Барт, Е. В. Кудина, Б. Н. Мамцев // Рос. кардиол. журн. – 2003. – № 3. – С. 60-64.
4. Сердечно-сосудистые осложнения у больных гипертонической болезнью при длительном наблюдении в поликлинике / Е. В. Сергеева [и др.] // Вопросы клинической медицины ОБП: сб. науч. тр. – М., 2000. – С. 119-120.
5. Преображенский, Д. В. Блокаторы бета-адренорецепторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Место карведилола / Д. В. Преображенский, Б. А. Сидоренко // Кардиология. – 2006. – № 12. – С. 63-72.
6. Галеева, З. М. Влияние фиксированной низкодозовой комбинации гипотензивных препаратов на клинико-биохимические характеристики больных артериальной гипертензией / З. М. Галеева, А. С. Галявич // Артериальная гипертензия. – 2004. – № 2. – С. 16-19.
7. Суслина, З. А. Антиагрегантная терапия при ишемических цереброваскулярных заболеваниях: пособие для врачей / З. А. Суслина, М. М. Танащян. – Москва, 2003. – 40 с.
8. Моисеев, В. С. Польза и риск антитромботических средств в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний / В. С. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. – 2008. – Т. 17, № 3. – С. 19-24.
9. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group / L. Hansson [et al.] // Lancet. – 1998. – Vol. 351, N 9118. – P. 1755-1762.



10. Перепеч, Н. Б. Ацетилсалициловая кислота: сфера клинического применения и доказательства эффективности / Н. Б. Перепеч, И. Е. Михайлова // Русский мед. журн. – Т. 15, № 22. – 2007. – С. 1602-1608.
11. Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia [et al.] // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28, N 12. – P. 1462-1536.
12. Antithrombotic Trialists'Collaboration: Collaborative meta-analysisof randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients // B.M. J. – 2002. – Vol. 324. – P. 71-86.
13. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis / C. Patrono [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 353. – P. 2373-2383.
14. Lip, G. Antiplatelet agents and anticoagulants for hypertension / G. Lip, D. Felmeden // The Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2004. – N 3. – Is. – P. 145-147.
15. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators (HOPE) Effects of an angiotensinconverting enzyme inhibitor, ramipril, on death from cardiovascularcauses, myocardial infarction, and stroke in higt-risk patients // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 342. – P. 145-153.
16. Геворкян, Т. Т. Гемореологическая и антикоагулянтная терапия у больных хронической сердечной недостаточностью / Т. Т. Геворкян // Медицина. – № 2. – 2003. – С. 24-28.
17. Взаимодействие ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента с нестероидными противовоспалительными средствами / Д. В. Преображенский [и др.] // Кардиология. – 2002. – № 7. – С. 68-75.
18. Мареев, В. Ю. Взаимодействие лекарственных средств при лечении больных с сердечно - сосудистыми заболеваниями. Ингибиторы АПФ и аспирин. Есть ли повод для тревоги? / В. Ю. Мареев // Сердце. – 2002. –Т. 1, № 4. – С. 161-168.
19. Савенков, М. П. Антигипертензивный эффект эналаприла и лизиноприла при применении нестероидных противовоспалительных препаратов / М. П. Савенков, С. Н. Иванов, С. А. Бродская // Терапевтический архив. – 2001. – № 9. – С. 27-31.
20. Clinical effects of early angiotensinconverting enzyme inhibitor treatment for acute myocardial infarction are similar in the presence and absence of aspirin: systematic overview of individual data from 96.712 randomized patients / R. Latini [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol. 35. – P. 1801-1807.
21. Effects of long-term treatment with angiotensinconverting-enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review / Teo K. [et al.] // Lancet. – 2002. – Vol. 360. – P. 1037-1043.
22. Low-dose aspirin does not interfere with the blood pressure-lowering effects of antihypertensive therapy / A. Zanchetti [et al.] // J. Hypertens. – 2002. – Vol. 20. – P. 1015-1022.

23. Кремнева, Л. В. Противовоспалительная и антиатерогенная эффективность антитромбоцитарных средств аспирина и клопидогрела / Л. В. Кремнева, С. В. Шалаев // Клиническая фармакология и терапия. – 2009. – Т. 18, №1. – С. 89-95.

24. Born, G. V. R. Aggregation of blood platelet by adenosine diphosphate and its reversal / G. V. R. Born // Nature. – 1962. – Vol. 194. – P. 927-929.